

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten  
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Heidrich

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT 10 VERSCHIEDENEN  
SULFONAMIDEN ÜBER DIE KONZENTRATIONEN IM PLASMA  
UND IN DER SYNOVIA BEI GESUNDEN RINDERN  
NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Christine Marcks  
Tierärztin aus Berlin

Berlin 1968  
Journal-Nr. 636



Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klautierkrankheiten  
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Heidrich

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT 10 VERSCHIEDENEN  
SULFONAMIDEN ÜBER DIE KONZENTRATIONEN IM PLASMA  
UND IN DER SYNOVIA BEI GESUNDEN RINDERN  
NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Christine Marcks  
Tierärztin aus Berlin

Berlin 1968  
Journal-Nr. 636

Gedruckt mit der Genehmigung der Veterinärmedizinischen  
Fakultät der Freien Universität Berlin



Dekan: Prof. Dr. G. Bergmann  
Referent: Prof. Dr. H.-J. Heidrich  
Korreferent: Prof. Dr. H. Kewitz

Tag der Promotion: 5. 7. 1968

## Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

|                          | Seite |
|--------------------------|-------|
| A. EINLEITUNG            | 1     |
| B. SCHRIFTTUM            | 2     |
| C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN | 8     |
| 1. Untersuchungsmaterial | 8     |
| 2. Versuchsausführung    | 10    |
| 3. Versuchsergebnisse    | 12    |
| D. DISKUSSION            | 25    |
| E. ZUSAMMENFASSUNG       | 30    |
| F. LITERATURVERZEICHNIS  | 32    |

## A. EINLEITUNG

Die Sulfonamide haben heute in der Großtierpraxis eine vorrangige Stellung. Besonders bei der Behandlung fieberhafter Erkrankungen des Rindes wird immer wieder über gute Erfolge berichtet. Nicht befriedigend sind jedoch die Ergebnisse bei der systemischen Behandlung der infektiösen Gelenks- und Sehnenscheidenerkrankungen. Das wird darauf zurückgeführt, daß es schwierig ist, langanhaltende therapeutisch wirksame Sulfonamidkonzentrationen in der Synovia zu erreichen. Die Vermutung, daß die Sulfonamide beim Rind nur mäßig und unterschiedlich stark die Synoviaschranke überwinden, wurde aber bisher nicht durch entsprechende Untersuchungen bestätigt oder widerlegt.

Von Herrn Professor HEIDRICH wurde mir daher die Aufgabe gestellt, bei 10 verschiedenen Sulfonamiden an gesunden Rindern nach intravenöser Applikation die Konzentration des nicht acetylierten Sulfonamides im Plasma und in der Synovia zu bestimmen.

## B. S C H R I F T T U M

Ausführliche allgemeine Literaturbesprechungen über Chemie, Wirkungsmechanismus, Resorption, Abbau, Ausscheidung, Toxikologie und therapeutischen Einsatz der Sulfonamide sind in den Arbeiten von KAYSER (1958), BENTHIEN (1959), MÜLLING (1959) und LÜDECKE (1963) enthalten.

Im folgenden sollen deshalb nur die Literaturangaben über Untersuchungen (Plasmawerte und Therapie) mit den 10 verabreichten Sulfonamiden beim Rind besprochen werden.

Über die Anwendung der Sulfonamide SEZ und Sulfamoxol beim Rind sind bisher in der Literatur keine Angaben erfolgt.

STOWE und SISODIA (1963) injizierten 6 gesunden Kühen 214 mg/kg Körpergewicht Sulfadimethoxin intravenös. Bei einem mittleren 1 Stundenwert von 32,9 mg% betrug die mittlere Plasmakonzentration nach 12, 18 und 24 Stunden 8.9, 6.2 und 4.8 mg%. Zu besseren Ergebnissen kam SOHN (1966) der 7 Rindern intravenös 100 mg/kg Körpergewicht verabreichte. Er konnte mit dieser im Verhältnis geringen Dosis nach 24 Stunden noch durchschnittlich 5.53 mg% Sulfadimethoxin im Plasma nachweisen.

Mit dem gleichen Sulfonamid führte BADER (1964) an 66 Rindern, die an Mastitiden, Pneumonien, Endometritiden, Enteritiden und Panaritien erkrankt waren, Therapieversuche durch. Er verabreichte den Tieren intravenös Initialdosen

von 40 mg/kg Körpergewicht und dosierte ein- oder zweimal in 24stündigem Abstand mit jeweils 20 mg/kg Körpergewicht intravenös oder oral nach. In 86.4% konnte er gute, in 12.1% mäßige und in 1.5% der Fälle keine Behandlungserfolge erzielen.

SCHEIDY und TILLSON (1947) verabreichten 7 bis 10 Monate alten Rindern intravenös 70 mg Sulfamethazin /kg Körpergewicht in 6 %iger oder 10 %iger Lösung. Im Plasma fanden sich nach 1 oder 2 Stunden durchschnittlich 17.0 mg% . Nach 24 Stunden betrug die mittlere Konzentration im Plasma 5.1 mg%. Bei oraler Applikation von 140 mg/kg Körpergewicht erreichte die Konzentration im Plasma erst nach 8 Stunden mit 11.1 mg% den höchsten Wert. Die Elimination erfolgte sehr langsam, denn nach 24 Stunden waren noch 9.3 mg% vorhanden.

WATTS und Mitarbeiter (1950) versuchten mit Sulfamethazin die Brucellose bei Kühen zu behandeln. Als Initialdosis verabfolgten sie intravenös 214 mg/kg Körpergewicht und an den folgenden 6 Tagen je die Hälfte davon oral als einmalige Dosis. Zusätzlich erhielten die Tiere einmal 1000 ml Zitratblut oder 300 ml Serum. Die Therapie hatte keinen Erfolg, die Tiere schieden weiterhin Brucellen aus.

Bei der Behandlung von Mastitiden durch Staph. aureus, A. aerogenes und Ps. aeruginosa konnten SCHALM und Mitarbeiter (1949) weder durch intravenöse (71 mg/kg Körpergewicht) und orale (142 bis 214 mg/kg Körpergewicht) noch durch intra-

zisternale Sulfamethazin-Applikation eine Heilung erreichen.

QUERNHORST (1958) behandelte 84 Rinder mit fieberhaften Erkrankungen (Allgemeininfectionen bei Klauen- und Gelenkerkrankungen, Infektionen nach Fremdkörperoperationen, Lungenerkrankungen, puerperale Erkrankungen, Eutererkrankungen, verschiedene andere Erkrankungen) mit dem Sulfamethazin Sulmet. Er applizierte ihnen intravenös bis zu 62.5 g und instramuskulär bis zu 31.25 g Sulmet. Bei schwereren Erkrankungsfällen waren zwei- bis dreimalige Nachbehandlungen erforderlich. In etwa 79 % der Fälle konnte ein positives Behandlungsergebnis erzielt werden.

Auch MÜLLING und BENTHIEN (1962) verwendeten bei verschiedenen fieberhaften Erkrankungen der Rinder Sulmet. Die Initialbehandlungen erfolgten intravenös mit 100 mg/kg Körpergewicht. Die zwei- oder dreimaligen Nachdosierungen in Höhe von 80 bis 100 mg/kg Körpergewicht wurden oral vorgenommen. Dabei war der Erfolg bei der Behandlung von Mastitiden unterschiedlich. Unwirksam oder nur mäßig wirksam war das Sulfonamid bei verschleppten Tendovaginitiden und eitrigen Arthritiden. Bei den übrigen behandelten fieberhaften Krankheiten (Pneumonien, Reticulitis traumatica, Panaritien, akute Phlegmonen, Puerperalerkrankungen) war der Therapieerfolg gut.

Über gute Therapieerfolge bei Panaritien und Metritiden der Rinder mit intravenösen Sulfamethazinverabreichungen berichtete CASE (1948). Mit einer einmaligen Dosis von etwa

140 mg/kg Körpergewicht konnten von 51 Tieren 49 geheilt werden.

CHRISTIAN (1948) sowie ROBERTS und KIESEL (1948) behandelten 8 beziehungsweise 74 an Pneumonie erkrankte Rinder mit Sulfamethazin. Die Applikationen erfolgten intravenös oder oral, wobei die Initialdosen zwischen etwa 130 und 260 mg/kg und die Erhaltungsdosen zwischen etwa 70 und 130 mg/kg Körpergewicht schwankten. Die Heilungserfolge betrugen 100 beziehungsweise 94.6%.

MÜLLING und Mitarbeiter (1965) verabreichten Rindern intravenös 75 und 100 mg/kg Körpergewicht Sulfamethylphenylpyrazol. Bei den durchgeführten Bestimmungszeiten konnten 1 Stunde nach der Applikation die höchsten Plasmakonzentrationen gemessen werden (20.34 beziehungsweise 23.69 mg%), 24 Stunden nach der Applikation waren noch mittlere Plasmapwerte von 4.12 beziehungsweise 6.03 mg% nachweisbar. In derselben Mitteilung wird auch über die Behandlung verschiedener fieberhafter Erkrankungen bei Rindern mit Vesulong berichtet. Als Initialdosis verabreichten sie den Rindern intravenös, subkutan oder oral 50, 75 oder 100 mg/kg Körpergewicht des Sulfonamids. Nachdosierungen wurden zweimal in 24-stündigen Abständen oral oder intravenös vorgenommen. Die Dosis betrug 50 oder 75 mg/kg Körpergewicht. Von 138 behandelten Tieren konnten 84.06% geheilt und 10.15 % gebessert werden. 5.79 % der Tiere zeigten keine Änderung des ursprünglichen Krankheitsbildes.

Gute therapeutische Erfolge erzielte DELLBRÜGGE (1967) mit Bayrena bei Rindern. Er behandelte die an Phlegmonen, Panaritien, Mastitiden und fieberhaften Affektionen der Atemwege erkrankten Rinder mit einer einmaligen intravenösen Dosis von 30 bis 50 mg/kg Körpergewicht.

Als spezielle Indikationen für dieses Sulfonamid beim Rind führen KNOTT und Mitarbeiter (1961) an: Puerperalerkrankungen mikrobieller Genese mit Störungen des Allgemeinbefindens, akute Mastitiden, Endometritiden, Peritonitiden und traumatische Reticulitiden.

FLÜCKIGER und HOFER (1960) behandelten neben verschiedenen anderen fieberhaften Erkrankungen der Kühe auch septische Mastitiden intrazisternal und intravenös mit Vetisulid-Gaben. Die intravenös verabfolgte Menge schwankte zwischen 100 bis 150 ml. Die Heilungserfolge wurden als gut erachtet. Bei der Behandlung von Panaritien und Bursitiden mußte die Dosierung, um befriedigende Erfolge zu erreichen, auf 150 bis 200 ml erhöht werden.

STOWE und Mitarbeiter (1957) verabreichten 3 Rindern intravenös 214 mg/kg Körpergewicht Sulfamethoxypyridazin und stellten fest, daß über 24 Stunden eine Plasmakonzentration von über 5 mg% aufrechterhalten werden kann. 1 Stunde nach der Applikation war ein mittlerer Plasmagehalt von 40.1 mg% nachweisbar.

Therapieversuche mit Sulfamethoxypyridazin bei Rindern führte NÖLDNER (1963) durch. Er verabreichte intravenös oder intramuskulär am 1. Tag 16 mg/kg und am 2. bis 4. Tag 10 mg/kg Körpergewicht. Die prophylaktische Anwendung nach Laparotomien, aber auch die Therapie fieberhafter Infekte führten zu sehr günstigen Ergebnissen.

PROBST und Mitarbeiter (1965) untersuchten unter anderem an jeweils 2 Rindern vergleichend die Plasmakonzentrationen nach Ro 4-4393-, Sulfadimethoxin-, Sulfachlorpyridazin- und Sulfamethazinapplikationen. Bei einer intravenösen Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht kamen sie zu folgenden Ergebnissen:

| Sulfonamid          | Plasmakonzentrationen in mg% |         |                |
|---------------------|------------------------------|---------|----------------|
|                     | 1                            | 6       | 24 Std.p.appl. |
| Ro 4-4393           | 13.2/13.8                    | - /6.3  | 1.8/1.5        |
| Sulfadimethoxin     | 14.0/14.7                    | 7.9/7.3 | 2.4/5.8        |
| Sulfachlorpyridazin | 7.8/ 8.8                     | 0.7/0.7 | 0.0/0.0        |
| Sulfamethazin       | 12.9/14.4                    | 6.9/7.8 | 0.9/2.1        |

Auch SILVESTRI und Mitarbeiter (1967) führten vergleichende Plasmauntersuchungen nach der Applikation von 5 verschiedenen Sulfonamiden durch. Sie geben jedoch keine Einzelwerte an. Oral wurden jeweils 100 mg/kg und intravenös jeweils 50 mg/kg Körpergewicht verabfolgt. Bei den oralen Gaben erreichte Sulfamethoxypyrazin, gefolgt von Sulfamethylphenazol, Sulfamethoxypyridazin, Sulfadimethoxin und

Sulfamethoxydiazin, die höchsten Werte. Auch nach 24 Stunden lagen die Sulfamethoxypyrazin-Werte noch über den Konzentrationen der anderen Sulfonamide. 24 Stunden nach den intravenösen Applikationen waren vom Sulfadimethoxin die höchsten und vom Sulfamethoxydiazin die niedrigsten Werte nachweisbar.

## C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 1.) Untersuchungsmaterial

Die Untersuchungen wurden an 98 klinisch gesunden Kühen der schwarzbunten Niederungsrasse durchgeführt. Das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 376 und 680 kg und das Alter zwischen 2 und 11 Jahren. Die tägliche Milchleistung betrug 0,5 bis 24,5 Liter. 3 Tiere standen trocken.

Die 10 verabreichten Sulfonamidderivate sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

T a b e l l e 1 : Übersicht über die verabreichten  
Sulfonamide

| Handels-<br>namen                    | Hersteller-<br>firmen | Kurzbe-<br>zeichnungen                                               | Chemische<br>Bezeichnungen                                              | Konzen-<br>tration<br>der<br>Lösungen |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| SEZ<br>(Versuchs-<br>präparat)       | CYANAMID              | Sulfaaeth-<br>oxyipyrida-<br>zin                                     | Sulfanilami-<br>do-6-aethoxy-<br>3-pyridazin                            | 40%ig                                 |
| MADRIBON<br>(Theracan-<br>zan)       | HOFFMANN<br>LA ROCHE  | Sulfadi-<br>methoxin                                                 | 6-Sulfanil-<br>amido-2,4-di-<br>methoxy-1,3<br>diazin                   | 10%ig                                 |
| SULFAMOXOL<br>(Tardamid,<br>Sulfono) | GRÜNENTHAL            | Sulfadime-<br>thyloxazol                                             | 2-(p-Amino-<br>benzolsulfon-<br>amido)-4,<br>5-dimethyl-<br>oxazol      | 20%ig                                 |
| SULMET<br>(Entamid)                  | CYANAMID              | Sulfa-<br>methazin                                                   | 2-Sulfanil-<br>amido-4,<br>6-dimethyl-<br>pyrimidin                     | 25%ig                                 |
| VESULONG                             | CIBA                  | Sulfame-<br>thylphenyl-<br>pyrazol,<br>Sulfa-<br>methyl-<br>phenazol | 3-(p-Amino-<br>benzolsulfon-<br>amido)-2-<br>phenyl-5-<br>methylpyrazol | 20%ig                                 |
| BAYRENA<br>(Durenat)                 | BAYER                 | Sulfameth-<br>oxydiazin,<br>Sulfametin                               | 2-Sulfanil-<br>amido-5-meth-<br>oxy-pyrimidin                           | 20%ig                                 |
| Ro 4-4393<br>(Versuchs-<br>präparat) | HOFFMANN<br>LA ROCHE  | Sulfadiazin                                                          | 4-Sulfanil-<br>amido-5,6-di-<br>methoxy-<br>pyrimidin                   | 25%ig                                 |
| VETISULID                            | CIBA                  | Sulfachlor-<br>pyridazin                                             | 6-Sulfanil-<br>amido-3-chlor-<br>pyridazin                              | 25%ig                                 |
| DAVOSIN<br>(Lederkyn)                | PARKE<br>DAVIS        | Sulfa-<br>methoxy-<br>pyridazin                                      | 3-Sulfanil-<br>amido-6-meth-<br>oxy-pyridazin                           | 25%ig                                 |
| METRASULFON                          | FRIESOYTHE            | Sulfameth-<br>oxy-pyrazin                                            | 2-Sulfanil-<br>amido-3-<br>methoxy-pyrazin                              | 25%ig                                 |

## 2.) Versuchsausführung

Die Infusion der Sulfonamidlösungen erfolgte stets in eine Vena jugularis. Die Dosis betrug einheitlich 100 mg/kg Körpergewicht.

Die Bestimmungen der Sulfonamidkonzentrationen in der Synovia und im Plasma erfolgten 1, 6, 12 und 24 Stunden nach der Applikation. <sup>✓</sup> Blut wurde durch Punktion einer Vena jugularis und etwa 2,5 ml Synovialflüssigkeit durch Punktion aus einem Karpalgelenk gewonnen. 10.0 ml Blut wurden unmittelbar nach der Entnahme in ein Zentrifugenglas, in dem zur Vermeidung der Blutgerinnung 0.3 ml einer 5%igen Kaliumoxalatlösung eingetrocknet waren, pipettiert.

Zur Bestimmung des nicht acetylierten Sulfonamids im Plasma und in der Synovia diente die von RIEDER (1959) modifizierte Methode nach BRATTON und MARSHALL (1939). Das Prinzip der Methode besteht im wesentlichen in einer Umwandlung der Sulfonamide in die entsprechende Diazo-Verbindung durch Behandlung mit Natriumnitrit in Salzsäure. Durch Zugabe eines geeigneten Kupplungsreagenz, in diesem Fall des alpha-Naphtyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid werden diese Diazo-Verbindungen in einen Farbstoff übergeführt, dessen Konzentration photometrisch gemessen werden kann.

Unter den beschriebenen Bedingungen werden auch andere Substanzen diazotiert, die eine freie aromatische Amino- oder aromatische Hydroxylgruppe besitzen. Zahlreiche vorangegangene Kontrollbestimmungen haben jedoch gezeigt, daß im Plasma des Rindes keine Stoffe enthalten sind, die diese Analyse beeinträchtigen.

Eine ausführliche Beschreibung der Methode und der erforderlichen Reagenzien gibt KRAATZ (1965) an.

Für die Analysen stand ein Spektralphotometer FM QII der Firma Zeiss zur Verfügung. Die Extinktionen der hergestellten Farblösungen wurden in Küvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm bei einer Wellenlänge von 540 nm, einer Spaltbreite von 0,01 mm und einer Bandbreite von 0,48 nm gemessen. Als Bezugslösung zur Einstellung des Wertes für 100 %ige Durchlässigkeit diente Aqua bidestillata.

Für die Berechnung der Eliminationshalbwertszeit kam die bei DOST (1953) angegebene Formel zur Anwendung

$$t_{\text{halb}} = \frac{1}{k_2} \ln 2 = \frac{0,6931}{k_2}$$

Die Eliminationskonstante  $k_2$  wurde nach der Formel

$$k_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1} \quad \text{berechnet.}$$

Dabei erfolgte die Berechnung der Eliminationskonstante von den einzelnen Sulfonamiden aus 3 verschiedenen  $y$ - und  $t$ -Werten.

### 3.) Versuchsergebnisse

Die neben den Sulfonamidnachweisen vorgenommenen klinischen Untersuchungen (Körperinnentemperatur, Pulsfrequenz und -qualität, Atmungsfrequenz und -typ, Herztöne, Appetit, Pansenkontraktionen) ließen keine auf die Sulfonamidapplikationen zurückführenden Veränderungen der Ausgangswerte erkennen. Die Entnahme der Synovialflüssigkeit löste keine erkennbaren lokalen Reaktionen aus.

Die Mittelwerte der Sulfonamidkonzentration mit den Standardabweichungen sind aus der Tabelle 2 zu entnehmen. Die Werte lassen erkennen, daß die Konzentrationen der einzelnen Sulfonamide sehr verschieden sind, obwohl die Dosis immer gleich war. Mit Hilfe einer einfachen Varianzanalyse wurde geprüft, ob die mittleren Konzentrationsunterschiede bei den 10 Sulfonamiden im Plasma und in der Synovialflüssigkeit im Bereich der biologischen Streuung liegen.

Diese Hypothese mußte abgelehnt werden ( $P < 0,01$ ), das heißt die verschiedenen Sulfonamide bewirken unterschiedliche mittlere Konzentrationen sowohl im Plasma als auch in der Synovia.

T a b e l l e 2 :

Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasma- und Synovia-  
konzentrationen in mg%

| Sulfonamide | n  | Zeitpunkt nach der Applikation (Std.) |      |           |      |           |      |           |      |           |      |           |      |
|-------------|----|---------------------------------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
|             |    | 1                                     |      |           |      | 6         |      |           |      | 12        |      |           |      |
|             |    | P                                     | S    | P         | S    | P         | S    | P         | S    | P         | S    | P         | S    |
|             |    | $\bar{x}$                             | s    | $\bar{x}$ | s    | $\bar{x}$ | s    | $\bar{x}$ | s    | $\bar{x}$ | s    | $\bar{x}$ | s    |
| SMZ         | 4  | 37,88                                 | 7,83 | 10,94     | 2,26 | 23,43     | 2,02 | 8,85      | 1,05 | 17,31     | 1,98 | 7,11      | 1,88 |
| MADRIBON    | 12 | 24,44                                 | 2,28 | 8,83      | 2,12 | 13,38     | 1,50 | 6,75      | 1,33 | 8,88      | 1,15 | 5,07      | 1,68 |
| SULFAMOXOL  | 10 | 18,04                                 | 2,09 | 7,06      | 1,59 | 8,75      | 1,70 | 4,43      | 1,07 | 3,38      | 0,31 | 2,06      | 0,73 |
| STUMET      | 12 | 20,40                                 | 0,98 | 7,35      | 2,24 | 12,75     | 1,19 | 7,38      | 0,93 | 8,08      | 1,06 | 5,54      | 1,37 |
| YESULONG    | 10 | 24,19                                 | 1,55 | 11,98     | 3,28 | 18,05     | 1,49 | 10,71     | 2,29 | 11,92     | 1,18 | 8,63      | 2,35 |
| RAYRENA     | 10 | 18,68                                 | 1,55 | 7,47      | 2,41 | 11,43     | 1,44 | 8,35      | 1,36 | 7,96      | 1,06 | 6,14      | 1,52 |
| Ro 4-4393   | 10 | 13,91                                 | 1,71 | 5,40      | 2,16 | 8,16      | 1,26 | 5,14      | 0,75 | 5,02      | 1,24 | 3,66      | 0,99 |
| VEITISULID  | 10 | 25,58                                 | 5,48 | 8,04      | 1,60 | 5,40      | 3,38 | 3,31      | 1,89 | 1,21      | 0,72 | 0,89      | 0,52 |
| DAVOSIN     | 10 | 29,79                                 | 2,85 | 11,46     | 3,67 | 17,30     | 1,82 | 9,55      | 1,74 | 11,20     | 1,95 | 7,11      | 1,56 |
| METRASULFON | 10 | 26,20                                 | 2,12 | 13,50     | 4,83 | 14,75     | 1,43 | 10,49     | 1,38 | 10,08     | 1,11 | 7,98      | 1,04 |

P: Plasma

S: Synovia

Überprüft wurde ferner, welche Sulfonamide besonders hohe Konzentrationen im Plasma und in der Synovia aufweisen. Diese Prüfung wurde mit Hilfe multipler Vergleiche nach DUNCAN / KRAMER (WEBER, 1956) durchgeführt. Die einzelnen Ergebnisse dieser Vergleiche sind unter Angabe der mittleren Differenzen in den Tabellen 3-10 zusammengestellt. Dabei sind die einzelnen Sulfonamide jeweils nach der Höhe der mittleren Plasma- und Synovialwerte in abfallender Reihenfolge aufgeführt. In den Tabellen sind folgende Abkürzungen angegeben:

|     |   |                                   |
|-----|---|-----------------------------------|
| Ma  | = | Madribon                          |
| Sul | = | Sulfamoxol                        |
| Su  | = | Sulmet                            |
| Ves | = | Vesulong                          |
| Ba  | = | Bayrena                           |
| Ro  | = | Ro 4-4393                         |
| Vet | = | Vetisulid                         |
| Da  | = | Davosin                           |
| Me  | = | Metrasulfon                       |
|     |   |                                   |
| x   | = | signifikante Differenzen (5%)     |
| xx  | = | hochsignifikante Differenzen (1%) |

Tabell 3      Mittlere Differenzen der Plasmawerte (mg %) 1 Stunde p. appl

|     | SEZ | Da         | Me          | Ve          | Ma          | Ves         | Su          | Ba          | Sul         | Ro          |
|-----|-----|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| SEZ | --- | 8,09<br>XX | 11,68<br>XX | 12,30<br>XX | 13,44<br>XX | 13,69<br>XX | 17,48<br>XX | 19,20<br>XX | 19,84<br>XX | 23,97<br>XX |
| Da  | --- | 3,59<br>XX | 4,22<br>XX  | 5,35<br>XX  | 5,60<br>XX  | 9,39<br>XX  | 11,11<br>XX | 11,75<br>XX | 15,89<br>XX |             |
| Me  |     | ---        | 0,62        | 1,76        | 2,01        | 5,80<br>XX  | 7,52<br>XX  | 8,16<br>XX  | 12,29<br>XX |             |
| Ve  |     |            | ---         | 1,14        | 1,39        | 5,18<br>XX  | 6,90<br>XX  | 7,53<br>XX  | 11,67<br>XX |             |
| Ma  |     |            |             | ---         | 0,25        | 4,04<br>XX  | 5,76<br>XX  | 6,40<br>XX  | 10,53<br>XX |             |
| Ves |     |            |             |             | ---         | 3,79<br>XX  | 5,51<br>XX  | 6,15<br>XX  | 10,28<br>XX |             |
| Su  |     |            |             |             |             | ---         | 1,72        | 2,36        | 6,49<br>XX  |             |
| Ba  |     |            |             |             |             |             | ---         | 0,64        | 4,77<br>XX  |             |
| Sul |     |            |             |             |             |             |             | ---         | 4,14<br>XX  |             |
| Ro  |     |            |             |             |             |             |             |             | ---         |             |

Tabelle 4: Mittlere Differenzen der Plasmapwerte (mg %) 6 Stunden p. appl.

|     | SEZ | Ves        | Da         | Me         | Ma          | Su          | Ba          | Sul         | Ro          | Ve          |
|-----|-----|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| SEZ | --  | xx<br>5,37 | xx<br>6,12 | xx<br>8,67 | xx<br>10,04 | xx<br>10,67 | xx<br>11,99 | xx<br>14,66 | xx<br>15,27 | xx<br>18,02 |
| Ves |     | --         | 0,75       | xx<br>3,30 | xx<br>4,67  | xx<br>5,30  | xx<br>6,62  | xx<br>9,30  | xx<br>9,89  | xx<br>12,65 |
| Da  |     |            | --         | xx<br>2,55 | xx<br>3,92  | xx<br>4,54  | xx<br>5,86  | xx<br>8,55  | xx<br>9,14  | xx<br>11,90 |
| Me  |     |            |            | --         | 1,37        | 2,00        | 3,32        | 6,00        | 6,59        | 9,35        |
| Ma  |     |            |            |            | --          | 0,62        | 1,94        | 4,63        | 5,22        | 7,98        |
| Su  |     |            |            |            |             | --          | 1,32        | 4,01        | 4,60        | 7,35        |
| Ba  |     |            |            |            |             |             | --          | 2,69        | 3,28        | 6,03        |
| Sul |     |            |            |            |             |             |             | --          | 0,59        | 3,35        |
| Ro  |     |            |            |            |             |             |             |             | --          | 2,76        |
| Ve  |     |            |            |            |             |             |             |             |             | --          |



Tabelle 6: Mittlere Differenzen der Plasmapwerte (mg %) 24 Stunden p. appl.

|     | SEZ | Ves        | Me         | Ma         | Da         | Ba         | Su         | Ro         | Sul        | Ve         |
|-----|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| SEZ | --  | XX<br>3,10 | XX<br>3,90 | XX<br>4,73 | XX<br>4,83 | XX<br>5,28 | XX<br>6,41 | XX<br>7,32 | XX<br>9,40 | XX<br>9,83 |
| Ves |     | --         | 0,80       | XX<br>1,63 | XX<br>1,73 | XX<br>2,18 | XX<br>3,31 | XX<br>4,22 | XX<br>6,29 | XX<br>6,73 |
| Me  |     |            | --         | 0,83       | 0,93       | X<br>1,38  | XX<br>2,51 | XX<br>3,42 | XX<br>5,49 | XX<br>5,93 |
| Ma  |     |            |            | --         | 0,10       | 0,55       | XX<br>1,68 | XX<br>2,59 | XX<br>4,67 | XX<br>5,10 |
| Da  |     |            |            |            | --         | 0,45       | XX<br>1,58 | XX<br>2,49 | XX<br>4,57 | XX<br>5,09 |
| Ba  |     |            |            |            |            | --         | X<br>1,13  | XX<br>2,04 | XX<br>4,12 | XX<br>4,55 |
| Su  |     |            |            |            |            |            | --         | 0,91       | XX<br>2,99 | XX<br>3,42 |
| Ro  |     |            |            |            |            |            |            | --         | XX<br>2,08 | XX<br>2,51 |
| Sul |     |            |            |            |            |            |            |            | --         | 0,44       |
| Ve  |     |            |            |            |            |            |            |            |            | --         |

Tabelle 7: Mittlere Differenzen der Synovialwerte (mg %) 1 Stunde p. appl.

|     | Me | Ves  | Da   | SEZ  | Ma                 | Ve                 | Ba                 | Su                 | Sul                | Ro                 |
|-----|----|------|------|------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Me  | -- | 1,52 | 2,04 | 2,56 | 4,67 <sup>xx</sup> | 5,46 <sup>xx</sup> | 6,15 <sup>xx</sup> | 6,03 <sup>xx</sup> | 6,54 <sup>xx</sup> | 8,10 <sup>xx</sup> |
| Ves |    | --   | 0,52 | 1,04 | 3,15 <sup>x</sup>  | 3,94 <sup>xx</sup> | 4,51 <sup>xx</sup> | 4,63 <sup>xx</sup> | 5,02 <sup>xx</sup> | 6,58 <sup>xx</sup> |
| Da  |    |      | --   | 0,52 | 2,63               | 3,42 <sup>x</sup>  | 3,99 <sup>xx</sup> | 4,11 <sup>xx</sup> | 4,40 <sup>xx</sup> | 6,06 <sup>xx</sup> |
| SEZ |    |      |      | --   | 2,11               | 2,90               | 3,47               | 3,59               | 3,88               | 5,54 <sup>xx</sup> |
| Ma  |    |      |      |      | --                 | 0,79               | 1,36               | 1,48               | 1,77               | 3,43 <sup>x</sup>  |
| Ve  |    |      |      |      |                    | --                 | 0,57               | 0,69               | 0,98               | 2,64               |
| Ba  |    |      |      |      |                    |                    | --                 | 0,12               | 0,41               | 2,07               |
| Su  |    |      |      |      |                    |                    |                    | --                 | 0,29               | 1,95               |
| Sul |    |      |      |      |                    |                    |                    |                    | --                 | 1,66               |
| Ro  |    |      |      |      |                    |                    |                    |                    |                    | --                 |

Tabelle 8: Mittlere Differenzen der Synovialwerte (mg %) 6 Stunden p. appl.

|     | Ves | Me   | Da   | SEZ               | Ba                 | Su                 | Ma                 | Ro                 | Sul                | Ve                 |
|-----|-----|------|------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ves | --  | 0,22 | 1,16 | 1,86 <sup>x</sup> | 2,36 <sup>xx</sup> | 3,33 <sup>xx</sup> | 3,96 <sup>xx</sup> | 5,57 <sup>xx</sup> | 6,28 <sup>xx</sup> | 7,40 <sup>xx</sup> |
| Me  |     | --   | 0,94 | 1,64              | 2,14 <sup>xx</sup> | 3,11 <sup>xx</sup> | 3,74 <sup>xx</sup> | 5,35 <sup>xx</sup> | 6,06 <sup>xx</sup> | 7,18 <sup>xx</sup> |
| Da  |     |      | --   | 0,70              | 1,20               | 2,17 <sup>xx</sup> | 2,80 <sup>xx</sup> | 4,41 <sup>xx</sup> | 5,12 <sup>xx</sup> | 6,24 <sup>xx</sup> |
| SEZ |     |      |      | --                | 0,50               | 1,47               | 2,10 <sup>x</sup>  | 3,71 <sup>xx</sup> | 4,42 <sup>xx</sup> | 5,54 <sup>xx</sup> |
| Ba  |     |      |      |                   | --                 | 0,97               | 1,60 <sup>x</sup>  | 3,21 <sup>xx</sup> | 3,92 <sup>xx</sup> | 5,04 <sup>xx</sup> |
| Su  |     |      |      |                   |                    | --                 | 0,63               | 2,24 <sup>xx</sup> | 2,95 <sup>xx</sup> | 4,07 <sup>xx</sup> |
| Ma  |     |      |      |                   |                    |                    | --                 | 1,61 <sup>x</sup>  | 2,32 <sup>xx</sup> | 3,44 <sup>xx</sup> |
| Ro  |     |      |      |                   |                    |                    |                    | --                 | 0,71               | 1,83 <sup>x</sup>  |
| Sul |     |      |      |                   |                    |                    |                    |                    | --                 | 1,12               |
| Ve  |     |      |      |                   |                    |                    |                    |                    |                    | --                 |

T a b e l l e 9 : Mittlere Differenzen der Synoviewerte (mg %) 12 Stunden p. appl.

|     | Ves | Me   | Da   | SEZ  | Ba   | Su   | Ma   | Ro   | Sul  | Ve   |
|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ves | --  | 0,65 | 1,52 | 1,52 | 2,49 | 3,09 | 3,56 | 4,97 | 6,57 | 7,74 |
| Me  | --  | --   | 0,87 | 0,87 | 1,84 | 2,44 | 2,91 | 4,32 | 5,92 | 7,09 |
| Da  |     |      | --   | 0,00 | 0,97 | 1,57 | 2,04 | 3,45 | 5,05 | 6,22 |
| SEZ |     |      |      | --   | 0,97 | 1,57 | 2,04 | 3,45 | 5,05 | 6,22 |
| Ba  |     |      |      |      | --   | 0,60 | 1,07 | 2,48 | 4,08 | 5,25 |
| Su  |     |      |      |      |      | --   | 0,47 | 1,88 | 3,48 | 4,65 |
| Ma  |     |      |      |      |      |      | --   | 1,41 | 3,01 | 4,18 |
| Ro  |     |      |      |      |      |      |      | --   | 1,60 | 2,77 |
| Sul |     |      |      |      |      |      |      |      | --   | 1,17 |
| Ve  |     |      |      |      |      |      |      |      |      | --   |

Tabelle 10: Mittlere Differenzen der Synovialwerte (mg %) 24 Stunden p.appl.

|     | SEZ | Ves  | Me         | Ba         | Ma         | Da         | Su         | Ro         | Sul        | Ve         |
|-----|-----|------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| SEZ | --  | 0,21 | XX<br>0,87 | XX<br>1,87 | XX<br>2,16 | XX<br>2,49 | XX<br>2,83 | XX<br>3,68 | XX<br>5,17 | XX<br>5,29 |
| Ves |     | --   | 0,66       | XX<br>1,66 | XX<br>1,95 | XX<br>2,28 | XX<br>2,62 | XX<br>3,47 | XX<br>4,96 | XX<br>5,08 |
| Me  |     |      | --         | 1,00       | X<br>1,29  | XX<br>1,62 | XX<br>1,96 | XX<br>2,81 | XX<br>4,30 | XX<br>4,42 |
| Ba  |     |      |            | --         | 0,29       | 0,62       | 0,96       | 1,81<br>XX | 3,30<br>XX | 3,42<br>XX |
| Ma  |     |      |            |            | --         | 0,33       | 0,67       | 1,52<br>XX | 3,01<br>XX | 3,13<br>XX |
| Da  |     |      |            |            |            | --         | 0,34       | X<br>1,19  | XX<br>2,68 | XX<br>2,80 |
| Su  |     |      |            |            |            |            | --         | 0,85       | 2,34<br>XX | 2,46<br>XX |
| Ro  |     |      |            |            |            |            |            | --         | 1,49<br>X  | 1,61<br>XX |
| Sul |     |      |            |            |            |            |            |            | --         | 0,12       |
| Ve  |     |      |            |            |            |            |            |            |            | --         |

Allgemein ist erwartungsgemäß besonders im Plasma ein deutlicher Abfall der Mittelwerte mit steigendem Abstand von der Applikation feststellbar. Dieses Absinken der Konzentrationen ist aber bei den einzelnen Sulfonamiden zu den verschiedenen Bestimmungszeiten sehr unterschiedlich, wie aus den Tabellen 3-10 deutlich wird.

So bewirken einzelne Sulfonamide gegenüber anderen Präparaten im Plasma eindeutig höhere 1 Stundenwerte. Besonders ist das SEZ mit einem Mittelwert von 37.88 mg% zu erwähnen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Untersuchungen nur an 4 Kühen erfolgten. Mittlere 1 Stundenwerte von über 25 mg% sind nach Davosin-, Metrasulfon- und Vetisulidapplikationen nachweisbar. Auch 24 Stunden nach der Applikation liegt der SEZ-Mittelwert mit 5.57 mg% über den mittleren Konzentrationen der anderen Sulfonamide. Zu diesem Zeitpunkt sind nur noch vom Vesulong und Metrasulfon mit 5.36 beziehungsweise 4.70 mg% annähernd gleich hohe Werte nachweisbar.

In der Synovialflüssigkeit sind eine Stunde nach der Verabreichung die mittleren Werte vom Metrasulfon, Vesulong und Davosin am höchsten (13.50, 11.98 und 11.46 mg%). Nach 24 Stunden lautet die Reihenfolge SEZ, Vesulong und Metrasulfon (5.57, 5.36 und 4.70 mg%).

SEZ, Vesulong, Davosin und Metrasulfon zeichnen sich dem-

nach durch besonders hohe mittlere Plasma- und auch Synovia-konzentrationen aus, wobei nicht nur ein hoher Initialgehalt, sondern auch eine lange Aufrechterhaltung der Konzentration gewährleistet wird.

Die Berechnung der Eliminationshalbwertzeiten ergab für die einzelnen Sulfonamide folgende mittlere Werte:

| SULFONAMID  | PLASMA |      | SYNOVIA |      |
|-------------|--------|------|---------|------|
|             | Std.   | Min. | Std.    | Min. |
| SEZ         | 14     | 36   | 26      | 37   |
| MADRIBON    | 13     | 21   | 17      | 45   |
| SULFAMOXOL  | 4      | 50   | 5       | 14   |
| SULMET      | 9      | 52   | 13      | 10   |
| VESULONG    | 12     | 50   | 18      | 22   |
| BAYRENA     | 14     | 2    | 14      | 58   |
| Ro - 4-4993 | 11     | 19   | 12      | 26   |
| VETISULID   | 4      | 10   | 5       | 11   |
| DAVOSIN     | 10     | 18   | 12      | 1    |
| METRASULFON | 13     | 59   | 15      | 29   |

Bei sämtlichen Sulfonamiden waren deutlich individuelle Schwankungen der Werte vorhanden. Dabei traten Unterschiede bis zu etwa 15 Stunden auf.

## E. DISKUSSION

Mitteilungen über Sulfonamidbestimmungen in der Synovia des Rindes liegen bisher nicht vor. Eine vergleichende Betrachtung ist also nicht möglich. Vereinzelte Sulfonamidnachweise im Plasma von Rindern erfolgten nach anderen Dosierungen als in den eigenen Versuchen. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse ist also ebenfalls nicht möglich.

Die Ursache für die bei gleich hoher Dosierung sehr unterschiedlichen Synovialkonzentrationen der einzelnen Sulfonamide wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Der Hauptgrund dafür muß jedoch, wenn auch am Rind für die einzelnen Sulfonamide in dieser Richtung bisher keine Untersuchungen erfolgten, in der Eiweißbindung der Sulfonamide gesehen werden. So ist bekannt, daß die Sulfonamide im verschiedenen Grad an Plasmaproteine und zwar besonders an Albumine gebunden werden (WÖHLER und SPECKMANN, 1960; GENAZZANI und PAGNINI, 1963). Die Bindungsfähigkeit hängt dabei sowohl von der molekularen Struktur der Sulfonamide als auch von ihrer Konzentration in den Körperflüssigkeiten und Geweben ab. ferner von der Konzentration und Reaktivität des Proteins (GENAZZANI und PAGNINI, 1963). Diese Eiweißbindung ist reversibel und einmal an Eiweiß gebundene Moleküle können wieder frei werden (BOGER und Mitarbeiter, 1957).

Nach DELFS (1961) sowie STOWE und SISODIA (1963) verhindert diese Eiweißbindung die Diffusion der Sulfonamide in den extravaskulären Raum. Hochgradig eiweißgebundene Sulfonamide weisen somit eine sehr geringe Diffusion im Gewebe, Liquor und Transsudat auf. Ihre Blutkonzentration ist dadurch relativ hoch und behält sein Niveau viel länger als es bei einem geringgradig eiweißgebundenen Sulfonamid geschieht. Dieses kann frei und unbehindert aus dem Blut in die übrigen Körperflüssigkeiten übertreten und somit viel schneller und in höherer Konzentration an den Wirkungsort gelangen.

Diesen Einfluß der Eiweißbindung konnten McMANUS und Mitarbeiter (1949) bei dem Übertritt von Sulfamerazin und Sulfamethazin in die Cerebrospinalflüssigkeit des Kalbes beobachten. Bei der weitgehenden Ähnlichkeit zwischen Liquor und Synovia - beide werden als praktisch eiweißfreies Ultrafiltrat des Plasma angesehen und beide sind von festen Membranen umgeben - erscheint somit die Annahme, daß vorwiegend eine unterschiedliche Eiweißbindung der 10 Sulfonamide zu dem unterschiedlichen Verhalten der Synovialwerte führte, berechtigt.

Neben den Eiweißbindungen ist aber auch vor allem die verschiedene Ausscheidungsgeschwindigkeit der einzelnen Sulfonamide zu berücksichtigen. Ferner wird ihre Molekulargröße, Lipidlöslichkeit, Oberflächenaktivität und ihr Dissoziationsgrad für die jeweilige Synovialkonzentration mit ent-

scheidend sein, da diese Faktoren nach WITZGALL (1953) für die Diffusionszeit körperfremder Stoffe eine große Rolle spielen. Nach STOWE (1965) ist jedoch besonders der Dissoziationsgrad ausschlaggebend für die Diffusionsfähigkeit der Sulfonamide.

Die sehr unterschiedlichen Ausscheidungsgeschwindigkeiten der in den eigenen Untersuchungen verabreichten Sulfonamide werden durch die vorgenommene Berechnung der Halbwertszeiten deutlich. Erklärbar durch die zunächst wieder zu erfolgende Rückdiffusion der Sulfonamide in das Blut, verläuft die Elimination aus der Synovialflüssigkeit immer langsamer als aus dem Blutplasma. Abgesehen davon erfolgt aber die Elimination des jeweiligen Sulfonamids aus beiden Körperflüssigkeiten gleichlautend langsam oder schnell.

Die großen individuellen Schwankungen der Eliminationshalbwertszeiten wurden von KRAATZ (1965) beim Rind nach Sulfamethylphenazolgaben und von BÜNGER (1962) beim Menschen nach Sulfamethoxydiazingaben ebenfalls beobachtet. BÜNGER spricht in diesem Zusammenhang von "Schnell- und Langsamausscheider".

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von ZELLER und LÜDECKE (1964), die Pferden 100 mg/kg Körpergewicht Sulfamethylphenazol intravenös verabreichten und bereits nach 6 Stunden höhere Sulfonamidwerte in der Synovia als im Blut feststellten, vollzieht sich das Verteilungsgleichgewicht bei Rindern wesentlich langsamer. So liegt 24 Stunden nach der

Applikation nur die mittlere Vetisulidkonzentration in der Synovia um 0,01 mg% höher als im Plasma, jedoch ist auch bei den anderen 9 Sulfonamiden eine Annäherung der Werte in beiden Körperflüssigkeiten zu beobachten. Zu einem späteren Zeitpunkt ist mit einem Verteilungsgleichgewicht zu rechnen. Da die Ausscheidungen der Sulfonamide vor allem über die Niere und Galle laufend fortschreiten, sich die Synovialkonzentration aber nur durch Rückdiffusion ins Blut verringern kann, sind dann auch höhere Konzentrationen in der Synovia als im Plasma zu erwarten. Der zeitliche Unterschied zwischen den beiden Tierarten ist neben anderen Ursachen eventuell auch in den für die Verteilungskinetik körperfremder Stoffe bedeutsamen Membranen zu suchen (LANGECKER, 1959).

Mit den vorliegenden Untersuchungen sollte und konnte lediglich gezeigt werden, welche der angewandten Sulfonamide relativ gut in die Synovialflüssigkeit diffundieren und dort über einen längeren Zeitraum höhere Konzentrationen aufrechterhalten. Eine Aussagemöglichkeit, ob diese Sulfonamide dann auch besonders für die Therapie infektiöser Arthritiden geeignet sind, ist damit noch nicht gegeben. Unbekannt bleibt nämlich wie hoch die Konzentration des jeweiligen Sulfonamids sein muß, um eine wirksame Behandlung zu ermöglichen. Zeigt sich doch auch beim sogenannten "therapeutischen Mindestblutspiegel", daß für jedes Sulfonamid andere Werte erforderlich sind. So halten REHM und RIEDER (1965) für Madribon 2 mg% und MÜLLING und Mitarbeiter (1965) für Vesulong 2-3 mg% für die Therapie beim Rind für ausreichend. Für Sulfamethazin

werden dagegen in der Literatur immer wieder Blutkonzentrationen über 5 mg% gefordert.

Hieraus ergibt sich, daß nicht unbedingt von den Sulfonamiden mit den höchsten Synovialkonzentrationen auch die besten therapeutischen Erfolge zu erwarten sind. Über den wirklichen therapeutischen Wert der geeignet erscheinenden Sulfonamide kann somit letztlich nur eine umfangreiche klinische Prüfung Auskunft geben.

Die von MÜLLER (1959) geäußerte Meinung, daß eine wirksame therapeutische Beeinflussung von infektiösen Gelenkentzündungen auf parenteralem Wege nicht möglich ist, erscheint bei der Erreichung der teilweise hohen Sulfonamidkonzentrationen in der Synovia als zweifelhaft. Allerdings darf nicht übersehen werden, daß sich nach DIRKSEN (1964) die beim Rind oft sehr starke Fibrinexsudation in den Synovialraum für eine Behandlung ungünstig auswirken kann. Gleichlautende Sulfonamidbestimmungen in der Synovia erkrankter Tiere könnten hier weiteren Aufschluß geben.

## E. ZUSAMMENFASSUNG

An 98 klinisch gesunden Rindern wurde 1, 6, 12 und 24 Stunden nach intravenöser Applikation von 10 verschiedenen Sulfonamiden der Gehalt an nicht acetyliertem Sulfonamid im Plasma und in der Synovia bestimmt. Die Untersuchungen wurden mit folgenden Sulfonamiden durchgeführt:

|                           |              |                       |
|---------------------------|--------------|-----------------------|
| Sulfaaethoxypyridazin     | (SEZ         | Fa CYANAMID)          |
| Sulfadimethoxin           | (MADRIBON    | Fa HOFFMANN LA ROCHE) |
| Sulfadimethyloxazol       | (SULFAMOXOL  | Fa GRÜNENTHAL)        |
| Sulfamethazin             | (SULMET      | Fa CYANAMID)          |
| Sulfamethylphenylpyrazol, |              |                       |
| Sulfamethylphenazol       | (VESULONG    | Fa CIBA)              |
| Sulfamethoxydiazin,       |              |                       |
| Sulfametin                | (BAYRENA     | Fa BAYER)             |
| Sulfadiazin               | (Ro 4-4393   | Fa HOFFMANN LA ROCHE) |
| Sulfachlorpyridazin       | (VETISULID   | Fa CIBA)              |
| Sulfamethoxypyridazin     | (DAVOSIN     | Fa PARKE DAVIS)       |
| Sulfamethoxypyrazin       | (METRASULFON | Fa FRIESOTHE)         |

Der Sulfonamidnachweis erfolgte nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939), in einer Modifikation nach RIEDER (1959).

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1. Bei den vorgenannten Bestimmungszeiten waren die höchsten mittleren Plasma- und Synovialkonzentrationen nach 1 Stunde feststellbar. Lediglich beim Sulfamethoxydiazin und Sulfamethazin waren in der Synovia die höchsten Werte erst nach 6 Stunden erreicht.

2. Die Sulfonamide Sulfaaethoxypyridazin, Sulfamethylphenazol und Sulfamethoxyypyrazin erreichten sowohl im Plasma als auch in der Synovia die höchsten Konzentrationen und wiesen ebenfalls die höchsten 24-Stundenwerte auf.
3. Sulfadimethoxin- und Sulfamethoxyypyridazinapplikationen ließen bei einem hohen Anfangswert nur verhältnismäßig geringe 24-Stundenwerte erkennen.
4. Sulfachlorpyridazin wies in beiden Körperflüssigkeiten hohe Anfangswerte auf. Nach 6 Stunden fielen die Werte jedoch bereits stark ab, so daß 12 und 24 Stunden nach der Applikation im Vergleich zu den anderen sulfonamiden die niedrigsten Werte ersichtlich waren.
5. Sulfamethazin, Sulfadiazin, Sulfadimethyloxazol und Sulfamethoxydiazin erreichten im Verhältnis zu den anderen Sulfonamiden in beiden Körperflüssigkeiten nur niedrige Konzentrationen. Sulfamethoxydiazinapplikationen führten jedoch zu relativ hohen Synovialwerten.
6. Die Halbwertzeiten der einzelnen Sulfonamide wiesen große Unterschiede auf (Plasma etwa 4 - 14,5 Stunden, Synovialflüssigkeit etwa 5 - 26,5 Stunden). Außerdem bestanden grose individuelle Schwankungen.

Abschließend wird auf die vermutlichen Ursachen der unterschiedlichen Diffusion der einzelnen Sulfonamide in die Synovialflüssigkeit eingegangen. Der Wert der Untersuchungsergebnisse für therapeutische Maßnahmen wird diskutiert.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BADER, L. (1964)      The results of the therapeutic treatment of cattle with the sulfonamide Ro-0517 (Roche) and the determination of sulfonamide blood levels in treated cattle.  
Vet. med. Diss. Bern
2. BENTHIEN, H.-A.      Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des "Sulmet" bei Kälbern und Schweinen nach subcutaner, intramuskulärer und oraler Applikation.  
(1959)  
Vet. med. Diss. F. U. Berlin
3. BOGER, W. P.,      Sulfisoxazole (Gantrisin): concentration in plasma and diffusion into the cerebrospinal fluid.  
S. C. STRICKLAND  
u. J. M. GYLFE  
(1957)  
J. Amer. Geriatr. Soc. 5, 520-528
4. BRATTON, A. C. u.      A new coupling component for sulfonamide determination.  
E. K. MARSHALL  
(1939)  
J. Biol. Chem. 128, 537-550
- 4a BÜNGER, P. (1962)      Praktische Erfahrungen mit der Anwendung neuer Langzeitsulfonamide.  
Regensb. Jb. ärztl. Fortb. 1, 34-48
5. CASE, J. D. (1948)      The use of sulfamethazine in the treatment of foot rot, metritis, and calf pneumonia.  
J. Amer. Vet. Med. Ass. 113, 348-351
6. CHRISTIAN, A. B.      Control of pneumonia in cattle with sulfamethazine.  
(1948)  
Vet. Med. 43, 518-521

7. DELLBRÜGGE, K.  
(1967)      Versuche mit Bayrena<sup>®</sup> in einer  
Landpraxis.  
Vet. med. Nachr. H.4, 395-400
8. DELFS, F.-M.  
(1961)      Die Eiweißbindung bakteriostatisch  
wirksamer Sulfonamide.  
Materia Medica Nordmark
9. DIRKSEN, G.  
(1964)      Fortschritte in der Diagnostik und  
Therapie der Gelenks- und Sehnen-  
scheidenerkrankungen des Rindes.  
III. Internat. Tagung über Rinder-  
krankh., Kopenhagen  
Suppl. 1, 241-257
- 9a DOST, F. H.  
(1953)      Der Blutspiegel  
Thieme Verlag, Leipzig
10. FLÜCKIGER, M. u.  
A. HOFER (1960)      Behandlung infektiöser Erkrankungen  
mit neuen Sulfonamiden.  
Schweiz. Arch. Tierhk. 102, 268-275
11. GENAZZANI, E. u.  
G. PAGNINI  
(1963)      Binding capability of various sulfon-  
amides to serums of different animal  
species.  
Amer. J. Vet. Res. 24, 1212-1216
12. KAYSER, G.  
(1958)      Untersuchungen über Blutspiegel und  
Verträglichkeit des Sulmet bei Pfer-  
den nach intravenöser und oraler  
Applikation.  
Vet. med. Diss. F. U. Berlin
13. KNOTT, T.,  
A. KUTZSCHE, u.  
A. M. WALTER  
(1961)      Antibakterielle Wirksamkeit des  
2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin.  
Arzneimittel-Forsch. 11, 684-693

14. KRAATZ, F. (1965) Untersuchungen über die Verträglichkeit und die Wirkstoffkonzentration in Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von Sulfamethylphenazol (18605-Ba-CIBA) beim Rind.  
Vet. med. Diss. F. U. Berlin
15. LANGECKER, H. (1957) Der Einfluß physikalisch-chemischer Eigenschaften von Stoffen auf Verteilungsvorgänge.  
Berl. med. Zschr. 8, 212
16. McMANUS, E. C., S. F. SCHEIDY, E. K. TILLSON, A. A. PITT u. R. L. KEMP (1949) Distribution of sulfamerazine and sulfamethazine between blood and cerebrospinal fluid of calves.  
J. Amer. Vet. Med. Ass. 115, 253-256
17. MÜLLER, H. (1959) Die Therapie infektiöser Gelenk- und Sehnenscheidenerkrankungen mit Antibiotika und Sulfonamiden.  
XVI Int. tierärztl. Kongr. Madrid 2, 239-241
18. MÜLLING, M. (1959) Untersuchungen über den SULMET-Blutspiegel beim Rind nach parenteraler und oraler Applikation unter besonderer Berücksichtigung der Verträglichkeit.  
Vet. med. Diss. F. U. Berlin

19. MÜLLING, M. u.  
H.-A. BENTHIEN  
(1962)      Klinische Erfahrungen mit dem Sul-  
famethazin Sulmet bei der Behandlung  
verschiedener fieberhafter Erkran-  
kungen der Rinder, Kälber, Schafe und  
Schweine.  
Berliner Münchner tierärztl. Wschr.  
75, 63-66
20. MÜLLING, M.,  
F. KRAATZ u.  
W. RICHTER (1965)      Untersuchungen an Rindern, Kälbern  
und Schweinen nach Applikation des  
Sulfonamids Sulfamethylphenylpyrazol  
(CIBA-18605-Ba), Verträglichkeit,  
Verhalten in Flüssigkeiten und thera-  
peutischer Wert.  
Berliner Münchner tierärztl. Wschr.  
78, 425-431
21. NÖLDNER, H.  
(1963)      Das Langzeit-Sulfonamid "Depovernil"  
in der Veterinärmedizin.  
Mhefte Vet. Med. 18, 806-809
22. PROBST, H. P.,  
W. F. REHM,  
H. SPÖRRI, u.  
J. P. VUILLEUMIER  
(1965)      Untersuchungen zur Bestimmung von  
Sulfonamiden im Rinderblut mit Hilfe  
eines "Autoanalyzers".  
Zbl. Vet. med. 12 A, 744-760
23. QUERNHORST, J.-H.  
(1958)      Behandlungsversuche mit dem Sulfa-  
methazin-Präparat "Sulmet" (Cyanamid  
G.m.b.H.) bei verschiedenen Krank-  
heiten des Rindes.  
Vet. med. Diss. Hannover

24. REHM, W. F. u. J. RIEDER (1965) Untersuchungen zur Frage eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels bei zwei Sulfonamiden (Sulfamethazin und Sulfadimethoxin).  
Arch. exp. Vet. med. 19, 807-812
25. RIEDER, J. (1959) Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden in Blut und Urin.  
Hrsg.: Fa. Hoffmann - La Roche, Basel
26. ROBERTS, S. J. u. G. K. KIESEL (1948) Treatment of pneumonia in cattle.  
J. Amer. Vet. Med. Ass. 112, 34-39
27. SCHALM, O. W., R. A. BANKOWSKI, R. W. ORMSBEE, u. T. W. BROWNE (1949) Effect of sulfamethazine on certain infections of the bovine mammary gland.  
Amer. J. Vet. Res. 10, 56-62
28. SCHEIDY, S. F. u. E. K. TILLSON (1947) Concentration of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine in the blood of cattle.  
Vet. Med. 42, 252-254
29. SILVESTRI, R., P. MAGNIFICO u. S. GLATSTEIN (1967) Long-acting sulfonamides in cattle: A study of pharmacologic properties.  
Amer. J. Vet. Res. 28, 1783-1797
30. SOHN, E. (1966) Vergleichende Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Blut, Plasma und Gewebe bei Rindern, Kälbern, Schweinen und Ferkeln nach Applikation von Sulfadimethoxin.  
Vet. med. Diss. F. U. Berlin

31. STOWE, C. M.,  
P. B. HAMMOND,  
A. L. ARONSON u.  
F. H. KRIEVALDT  
(1957)      A survey of some of the pharmacological properties of four sulfonamides in dairy cattle.  
Cornell Vet. 47, 469-479
32. STOWE, C. M. u.  
C. S. SISODIA  
(1963)      The pharmacologic properties of sulfadimethoxine in dairy cattle.  
Amer. J. Vet. Res. 24, 525-536
33. STOWE, C. M.  
(1965)      in: MEYER JONES, L. Veterinary Pharmacology and Therapeutics.  
Iowa State Univ. Press, Iowa  
3. Aufl. S. 458-502
34. WATTS, R. E.,  
L. E. BOLEY u.  
W. A. GREIG  
(1950)      Sulfamethazine and blood transfusion in experimental treatment of bovine brucellosis.  
Amer. J. Vet. Res. 11, 304-307
35. WEBER, E. (1956)      Grundriß der biologischen Statistik.  
Fischer-Verl., Jena  
2. Aufl. 184-185
36. WITZGALL, H.  
(1953)      Die Blut-Liquorverteilung von Arzneimitteln an dem Beispiel der gebräuchlichsten Sulfonamide.  
Ärztl. Wschr. 8, 643-645
37. WÖHLER, F. u.  
L. SPECKMANN  
(1960)      Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebsspiegel einiger Sulfonamide.  
Arzneimittel-Forsch. 10, 859-869
38. ZELLER, R. u.  
F. LÜDECKE  
(1964)      Die Konzentration von Sulfamethylphenazol im Blut und in der Gelenkflüssigkeit nach intravenöser Applikation bei Pferden.  
Zbl. Vet. Med. 11, 253-259

Zum Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H. J. HEIDRICH für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Mein Dank gilt besonders Herrn Akad. Rat. Dr. M. MÜLLING für die mir jederzeit gewährte Unterstützung und Beratung bei der Abfassung der Dissertation.

Zusätzlich danke ich den Herren Assistenten Dr. MERCK, Dr. RICHTER und Dr. SOHN für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Der Med.-techn. Assistentin Fräulein I. WINDISCH sei für wertvolle Hilfe bei den Untersuchungen gedankt.

## Lebenslauf

Am 1. Mai 1940 wurde ich, Christine MARCKS, als Tochter des damaligen Hauptmanns Otto Marcks und seiner Ehefrau Ursula, geb. Kothe in Berlin geboren.

Während des Krieges zogen meine Eltern nach Arrild/Schleswig-Holstein, wo ich 1946 in die dortige Volksschule eingeschult wurde. 4 Jahre später besuchte ich die Mittelschule in Kappeln / Schleswig-Holstein. Nachdem meine Eltern 1953 nach Bonn umgezogen waren, besuchte ich dort das städtische Gymnasium, an dem ich im Februar 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1961 bis 1964 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Veterinärmedizin und bestand dort im Februar 1963 die tierärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester des Studiums setzte ich an der Freien Universität Berlin fort, die ich im März 1966 mit dem Staatsexamen abschloß.

Meine halbjährige Praktikantenzeit leistete ich an der Klinik für Kleintierkrankheiten und Tiergeburtshilfe der FU Berlin ab, an der ich seit dem 1. Mai 1966 als wissenschaftliche Hilfsassistentin und seit dem 1. Januar 1967 als wissenschaftliche Assistentin (m. d. W. b.) tätig bin.





